

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18073

研究課題名（和文）予防医学の発展に向けた深層生成モデルによる人体の経年変化予測

研究課題名（英文）Aging prediction using deep generative models toward the development of preventive medicine

研究代表者

柴田 寿一（Shibata, Hisaichi）

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：10780067

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：過去の複数の3次元画像で条件付けて画像生成ができる深層生成モデルを新規に開発した。本研究の新規性（成果）としては、(1)過去7年間の人体頭部を写した多数のMRIから未来の人体頭部を表すMRIを予測（多点予測）するのみならず、それらの画像から得られた全脳容積などの量について、(2)ほぼ未来1点での比較に限られている、先行研究と異なり、約7年先の未来までの多点で定義される量と予測された画像から得られた量を比較することで、モデルの予測精度を評価したこと（多点精度検証）を挙げる。加えて、多数の、あり得るが相異なる未来の人体を予測できるフレームワークを開発した（不確実性評価）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果を応用することで、例えば(i)予測結果を受診者に提示することで、受診者の健康への意識を高められ、予後の向上に貢献できる可能性、(ii)医師の目ではわからないほど早期から疾患を診断できるコンピュータ支援診断ソフトウェアの開発へ繋がる可能性、(iii)加齢に伴う疾患の発生部位や発生時期の予測による予防的治療が実現できる可能性、(iv)既に病気に罹患している者を撮像した医用画像からその過去を予測し、医者が見落としやすい病変群を明らかにできる可能性などを持ち、広く社会へインパクトを与えられると考えられる。

研究成果の概要（英文）：I have developed a novel deep generative model that can generate images conditioned on multiple past three-dimensional images. The novelty (outcomes) of this research includes: (1) the ability to predict future MRI images representing the human head from a multitude of MRI scans over the past seven years (multi-point prediction), and (2) unlike previous studies which are mostly limited to comparisons at nearly a single future point, we evaluated the model's prediction accuracy by comparing quantities obtained from the predicted images, such as total brain volume, with those defined over multiple points up to approximately seven years into the future (multi-point accuracy validation). Additionally, I have developed a framework capable of predicting numerous possible but different future human bodies (uncertainty evaluation).

研究分野：機械学習

キーワード：老化予測 人体デジタルツイン 機械学習 深層生成モデル 確率的デノイズング拡散モデル 不確実性評価 頭部MRI 全脳容積評価

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

我々人間は、実験による自然現象の観測結果から規則性を見つけ出し、現象を予測できる方程式を自らの手で構築してきた。しかし、我々にとって最も身近な自然現象である人体の経年変化を予測(=老化予測)できるモデルの構築は、人間の手には極めて困難である。この理由として、人体の経年変化には連続性があるとも限らず確率的であること(例えば腰椎の圧迫骨折)、極めて多種多様な疾患が存在することなどを挙げられる。

近年、人工知能の一種である、深層生成モデルが注目を浴びている。深層生成モデルにおいてはコンピュータが画像など自然現象の観測結果から自動的に規則性を見つけ出す(学習)。そして、撮影されていないリアルな画像を予測し生成できる[1, 2, 3]。深層生成モデルによる学習と予測においては、規則性を記述する方程式は明示的には要求されない(データ駆動モデル)。

医用画像分野においても、深層生成モデルの応用は深化している。例えば、現状の応用先は頭部ポジトロン断層(PET)画像に限られているが、変分オートエンコーダを応用すると、今、撮像した頭部 PET 画像から撮像対象の経年変化を予測し、その PET 画像を生成できる[2]。また、フローベース深層生成モデルの一種である、Dual Glow を応用すると、撮像した頭部 MR 画像から年をさらに重ねた場合の架空の頭部 PET 画像を予測し、生成できる[3]。

## 2. 研究の目的

以上を受けた本研究では、人体のあらゆる部分の経年変化を予測できるモデルを、深層生成モデルを採用することで構築でき、実際に人体の経年変化を予測できるか?との学術的「問い」に答える。したがって、本研究は、同一撮像機器(CT や MRI など)で撮像された健康な成人人体の経年変化を予測(=老化予測)することを目的とする。例えば、現在の人体を撮像した CT 画像を 1 つ入力すれば、尤もらしい未来の人体を写す CT 画像を 1 つ出力できるシステムを確立する。

## 3. 研究の方法

このため、与えられた画像が生起する確率分布をモデル化し、偽物だが現実的な画像を事実上無数に生成できる深層生成モデルを応用する。

## 4. 研究成果

1 年目と 2 年目においては、フローベース深層生成モデルを採用し、頭部 CT に写る人体をモデル化し、老化予測を試行した。この過程で、フローベース深層生成モデルにおいては、比較的解像度の高い体積画像を学習する際に、数値的な不安定性を生じることが新規に明らかになり、これを抑制するための手法(プログレッシブ学習)を考案した。具体的には、低い色調(例えば 1 ビット)から学習を開始し、徐々に高い色調(例えば 8 ビット)に学習データを変更する

手法を考案し、この手法で数値的な不安定性を回避しつつ、比較的高解像度な体積画像を生成できるフローベース深層生成モデルを構成できることを示した。なお、プログレッシブ学習の効果などをまとめた研究代表者らの論文は国際雑誌に採択され、既に公開されている。

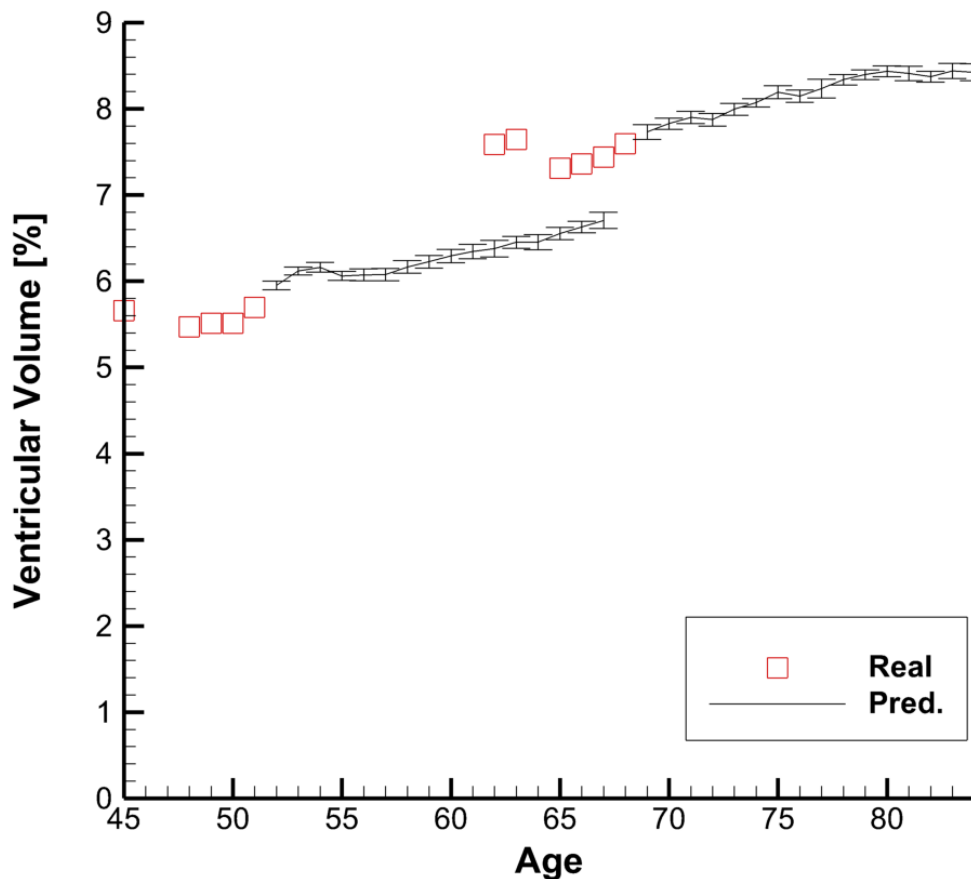


図 1 提案する人体デジタルツインによる脳室容積の 16 年先までの予測結果（2 症例をチェリー・ピック）。脳室容積は全脳容積で規格化されている。エラーバーは 95%信頼区間（t 分布を仮定）を表す。

3 年目（最終年度）においては、確率的デノイズング拡散モデル(DDPM)を採用し、頭部 MRI に写る人体をモデル化した。具体的には、過去の複数の 3 次元画像で条件付けして画像生成ができる DDPM を新規に開発した。本研究の新規性は、(1)過去 7 年間の人体頭部を写した多数の MRI から未来の人体頭部を表す MRI を予測（多点予測）するのみならず、それらの画像から得られた全脳容積などの量（図 1）について、(2)ほぼ未来 1 点での比較に限られている、先行研究と異なり、約 7 年先の未来までの多点で定義される量と予測された画像から得られた量を比較することで、モデルの予測精度を評価したこと（多点精度検証）を挙げる。加えて、条件付きサンプリングの初期ノイズを変更することにより、多数の、あり得るが相異なる未来の人体を予測できるフレームワークを開発した（不確実性評価）。本研究では、予測精度を妥協せずに、大きなサイズの医用画像を扱うため、随所に工夫を施し、fp16 演算の採用、モデル並列化の積極的な検討も実施した。

- [1] Kingma, D. P. & Dhariwal, P. (2018). arXiv:1807.03039v2.
- [2] Choi, H. *et al.* (2018). Predicting aging of brain metabolic topography using variational autoencoder. *Front. Aging Neurosci.*
- [3] Sun, H. *et al.* (2019). arXiv:1908.08074v1.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shibata Hisaichi, Hanaoka Shouhei, Nomura Yukihiro, Nakao Takahiro, Takenaga Tomomi, Hayashi Naoto, Abe Osamu	4. 巻 8
2. 論文標題 On the Simulation of Ultra-Sparse-View and Ultra-Low-Dose Computed Tomography with Maximum a Posteriori Reconstruction Using a Progressive Flow-Based Deep Generative Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tomography	6. 最初と最後の頁 2129 ~ 2152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/tomography8050179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------